

Über die Transaminasebestimmung

Untersuchungen bei

Diabetes mellitus, Hepatitis und Herzinfarkt.

Ein Beitrag zur Praxis der Fermentdiagnostik

Rudolf Krautwurst

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER STOFFWECHSELABTEILUNG
DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES AM BIEDERSTEIN
IN MÜNCHEN

Vorstand: Professor Dr. Dr. F. STEIGERWALDT

ÜBER DIE TRANSAMINASEBESTIMMUNG

Untersuchungen bei
Diabetes mellitus, Hepatitis und Herzinfarkt.
Ein Beitrag zur Praxis der Fermentdiagnostik

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Krautwurst

aus Leobschütz O / S.

München 1959



5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Dr. Felix STEIGERWALDT
Correferent: Professor Dr. Dr. Gustav BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. Kurt KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: **23. Feb. 1960**

MEINEN LIEBEN ELTERN GEWIDMET

INHALTSÜBERSICHT

- A. Allgemeine Vorbemerkungen
- B. Transaminasevorkommen
- C. Methodik
 - 1. Theoretische Erwägungen
 - 2. Das Prinzip des GPT-Tests
 - 3. Berechnung
 - 4. Das Prinzip des GOT-Tests
 - 5. Berechnung
- D. Prinzipielles über die Leerwertbestimmung
- E. Auswertung der Untersuchungsergebnisse beim Diabetes mellitus
 - 1. Für den SGOT-Test mit der Übersicht über die untersuchten Fälle
 - 2. Für den SGPT-Test mit der Übersicht über die untersuchten Fälle
- F. SGO-Transaminase beim Myocardinfarkt
(Zur Prüfung der Methode)
- G. GPT-Transaminase beim Ikterus
(Zur Prüfung der Methode)
- H. Theoretische Erwägungen über den Reaktionsablauf
- J. Grundsätzliche theoretische Erwägungen
- K. Zusammenfassung
- L. Literaturverzeichnis

ALLGEMEINE VORBEMERKUNGEN.

Auf dem Gebiete der Biochemie wurde in dem Bemühen, den intermediären Stoffwechsel in seinen Einzelphasen zu erfassen, in den vergangenen drei bis vier Jahrzehnten eine früher wohl ungeahnte Anzahl von Fermenten bzw. Fermentsystemen gefunden, die in dem vielfältigen Stoffwechselgeschehen des lebenden Organismus eine übergeordnete Rolle einnehmen. Daß sich hieraus für die pathologische Physiologie völlig neue Gesichtspunkte ergaben, war vorauszusehen und hinsichtlich der Genese mancher Erkrankungen konnte die Erfassung bestimmter Fermente Aufschluß geben. In jüngster Zeit versuchte nun die Medizin, sich die Bestimmung einzelner Fermente nutzbar zu machen, auch in diagnostischer Hinsicht, und es scheint, daß dieses Vorgehen bei der Erkennung mancher Krankheitszustände den bisher angewandten chemisch-diagnostischen sowie apparativen Methoden überlegen ist.

Praktisch alle physiologisch-chemischen Reaktionen werden von Enzymen in Gang gesetzt und in ihrem Ablauf gesteuert. Neue Erkenntnisse auf dem Gebiete der Stoffwechsel- und Fermentforschung und die technische Vereinfachung biochemischer Testmethoden ermöglichen es in zunehmendem Maße, die Serumaktivität von Fermenten in der Klinik zu bestimmen und deren Änderungen als Stütze diagnostisch und prognostisch zu verwerten.

Im Serum finden sich zweifellos Enzyme aller Art. Sei es nun, daß diese infolge der normalen Durchlässigkeit der Zellwände dahin gelangen, also gewissermaßen hineingehören, oder daß sie als Folge einer Zellerkrankung in das Serum übertreten. Erst in letzterem Fall werden sie für die Klinik interessant.

Während in der Grundlagenforschung die Enzymologie eine immer wesentlichere Bedeutung erwirbt, waren bis vor kurzem nur wenige Fermente in der Krankheitsdiagnostik verwertbar. (Otto GSELL).

Längst bekannt ist die Diastase als Stärke spaltendes Ferment, das schon vor Mitte des letzten Jahrhunderts gefunden wurde und bei dem sich die einfache Meßmethode nach WOHLGEMUTH aus dem Jahre 1908, wenn auch modifiziert, bewährt hat. Für die Erkennung von Pankreasläsionen ist dieses Ferment mit Bestimmung in Urin und Serum nun schon bald 50 Jahre zur Verwendung gekommen. Die nächste Gruppe, diejenigen der Phosphatasen, wurde zwar schon 1907 entdeckt, kam aber erst ab 1929 in klinischen Gebrauch und hat sich bis heute in der Feststellung der alkalischen und sauren Phosphatase in der Diagnostik durchgesetzt. Ganz neu, 1954/55, haben die Transaminasen, welche die NH_2 -Gruppe von Aminosäuren auf Ketosäuren zu übertragen vermögen, in die Diagnostik Eingang gefunden. Daneben liegen eine Reihe weiterer Fermente von diagnostischer Bedeutung vor, (wie z.B. Aldolasen) von denen es aber fraglich bleibt, inwieweit sie sich in der täglichen Praxis einbürgern werden. Einerseits ist dabei eine quantitativ brauchbare Methodik zu kompliziert, andererseits ist für die Klinik nur eine massive Erhöhung oder Erniedrigung des Fermentgehaltes verwendbar.

Von den Transaminasen sind nach HOFFMANN heute vier gesonderte Gruppen, die beim Auf- und Abbau der Aminosäuren beteiligt sind, abgrenzbar. In der Klinik werden jetzt vor allem zwei zur Diagnosestellung verwendet:

Die Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase (GOT) und die Glutaminsäure-Pyruvat (Brenztraubensäure)-Transaminase (GPT). Als Transaminasen werden, wie bereits erwähnt, Fermente bezeichnet, denen bei der oxydativen Desaminierung von Aminosäuren eine besondere Rolle zufällt (W.BENSTZ) insofern, als sie die Übertragung des α -Amino-Stickstoffs einer Aminosäure auf eine α -Ketosäure reversibel katalysieren, wobei eine sekundäre Aminosäure und eine neue α -Ketosäure entsteht.

Durch die hier interessierende GOT wird die Umwandlung von Asparaginsäure und α -Ketoglutarsäure in Oxalessigsäure und Glutaminsäure in Gang gebracht.



Zur quantitativen Bestimmung der Transaminaseaktivität für den klinischen Gebrauch wird eine Indikatorreaktion verwendet, bei der die gebildete Oxalessigsäure indirekt quantitativ bestimmt wird. Sie wird in Gegenwart von Äpfelsäuredehydrogenase zu Äpfelsäure reduziert. Den für diese Reaktion nötigen Wasserstoff liefert das zugesetzte reduzierte Diphosphopyridinnucleotid (DPNH_2), dessen Oxydation im optischen Test nach WARBURG mit dem Spektralphotometer quantitativ gemessen werden kann. Man kann dann sagen, daß der DPNH -Verbrauch proportional der gebildeten Menge an Oxalessigsäure ist, und diese wiederum proportional der Transaminaseaktivität.

Nach der Definition von La DUE, WROBLEWSKY und CARMEN ist eine GOT-Einheit die Transaminasemenge in einem Milliliter Serum, die bei 25°C im 3ml Ansatz die DPNH -Extinktion bei 340 $\text{m}\mu$ in einer Minute um 0,001 ändert.

Auf der anderen Seite katalysiert die GPT die Umwandlung von α -Alanin in Brenztraubensäure, wobei die Aminogruppe des Alanins reversibel auf die Ketoglutarsäure unter Bildung von Glutaminsäure und Brenztraubensäure übertragen wird.

Ketoglutarsäure + Alanin $\xrightleftharpoons{\text{GPT}}$ Glutaminsäure + Brenztraubensäure.

Als DPNH -verbrauchende Indikatorreaktion dient hierbei die Umwandlung der Brenztraubensäure zu Milchsäure unter der Einwirkung von Milchsäuredehydrogenase (MDH).

Auch hierbei besitzt die Definition der GPT-Einheit von La DUE, WROBLEWSKY und CARMEN Gültigkeit, wonach eine Einheit die Transaminasemenge in 1ml Serum ist, die bei 25°C im 3ml Ansatz die DPNH -Extinktion in einer Minute um 0,001 ändert.

Bei der Erläuterung der von uns angewandten Methodik wird davon noch ausführlicher die Rede sein.

VORKOMMEN DER TRANSAMINASE.

Nachdem BRAUNSTEIN und KRITZMANN (UDSSR) 1937 Transaminasen in den Brustmuskeln der Tauben entdeckten, fanden Untersuchungen an diesen Zellsystemen allgemeines Interesse. COHEN (USA) gelang es als erstem, Transaminasen in reiner Form darzustellen, zusammen mit CAMMERATA entwickelte er ein Verfahren mit Hilfe der Photometrie zur Bestimmung der Transaminaseaktivität. Erst in den letzten Jahren ist es durch Arbeiten von La DUE, WROBLEWSKY und CARMEN (USA) nachgewiesen worden, daß Transaminasen in unterschiedlichen Konzentrationen in fast allen Körpergeweben enthalten sind. Im Organismus findet sich die GOT in hoher Konzentration im Herzmuskel und in absteigender Konzentration im Skelettmuskel, Gehirn, Leber und Niere. Der Serumgehalt an Transaminasen ist dagegen verhältnismäßig gering. Kommt es jedoch bei irgendwelchen Vorgängen zu einer Zerstörung von Zellverbänden obengenannter Gewebe, so führt dies zu einer Fermentverarmung in dem nekrotischen Bezirk und damit zu einer Zunahme der Fermentaktivität in der Interzellularflüssigkeit und im Serum. Es waren wiederum La DUE, WROBLEWSKY und CARMEN, die nachweisen konnten, daß die Aktivität der GOT beim akuten Herzinfarkt um das 2 - 20 fache der Norm gesteigert war. Des weiteren gehen die Virushepatitis und toxische Hepatitiden mit einer weniger eklatanten Transaminaseerhöhung einher.

Zur mehr spezifischen Erfassung von Leberschäden dient jedoch neuerdings die Bestimmung der GPT, die beispielsweise durch einen Herzinfarkt praktisch keine Erhöhung der Werte erfährt. Auch bei akutem und subakutem Gallengangsverschluß reagiert die GPT mit einer Steigerung des Serumspiegels. Jedoch ist diese bei weitem nicht mit der bei Virushepatitis zu vergleichen.

METHODIK.

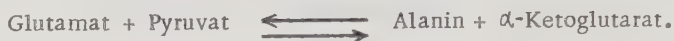
Bei unseren Versuchsreihen richteten wir uns hauptsächlich nach der von der Firma Boehringer und Söhne, Mannheim, ausgearbeiteten Ausführung enzymatischer Testmethoden. Nach dem Prinzip des "optischen Tests" von WARBURG gehören diese in die Reihe der modernen biochemischen Methoden der enzymatischen Analyse. Diese weisen eine überlegene Spezifität im Vergleich zu anderen, rein chemischen Bestimmungsmethoden, auf.

Theoretische Erwägungen:

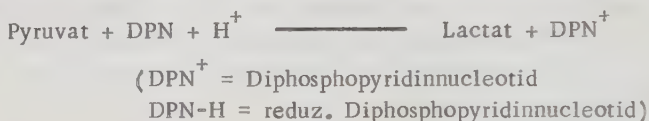
Grundlage der enzymatischen optischen Teste ist die Lichtabsorption eines der an der Reaktion teilnehmenden Substrates. Die Absorption des reduzierten DPNH mit Maximum bei $340\text{ m}\mu$ wird am häufigsten für solche Messungen herangezogen. Der Absorptionskoeffizient ist $6,22 \cdot 10^6\text{ cm}^2/\text{Mol}$, d.h. $1\text{ }\mu\text{ Mol} = 663\text{ }\gamma\text{ DPN}$ in 1 ml gelöst, schwächt nach Reduktion das Licht der Wellenlänge $340\text{ m}\mu$ auf einem Weg (Schichtdicke) von 1 cm um $\log I_0/I = 6,22$. Mißt man mit Photometern, deren Filter die Quecksilberlinie $366\text{ m}\mu$ isolieren, ist der Extinktionskoeffizient nur etwa einhalb so groß ($3,30 \cdot 10^6\text{ cm}^2/\text{Mol}$) und demgemäß betragen die Meßwerte auch nur etwa die Hälfte. Da DPN in der oxydierten Form (DPN^+) im Wellenbereich $300 - 400\text{ m}\mu$ keine Absorption zeigt, können die zahlreichen Dehydrogenasereaktionen, deren Coenzym DPN oder auch TPN ist, durch die Zunahme oder Abnahme der Extinktion bei 340 oder $366\text{ m}\mu$ mit dem UV-Photometer verfolgt werden. Das gleiche gilt für solche Enzymreaktionen, deren Reaktionsprodukt in einer DPN-abhängigen Enzymreaktion bestimmbar ist. Durch eine derartige "Indikatorreaktion" wird also im zusammengesetzten optischen Test zu jedem Zeitpunkt der zu messenden Reaktion deren Menge an Reaktionsprodukt angezeigt.

Das Prinzip des GPT-Tests:

Das Enzym Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) katalysiert die Gleichgewichtsreaktion



Man mißt die Aktivität der GPT bei der von rechts nach links ablaufenden Reaktion durch Messung der zeitlichen Zunahme des entstehenden Pyruvats. Dieses wird in der gekoppelten, durch Milchsäuredehydrogenase (MDH) katalysierten "Indikatorreaktion" bestimmt:



Der H⁺-Verbrauch des DPN-H ist proportional der gebildeten Menge an Pyruvat und damit Meßgröße.

Notwendige Reagentien:

1. Kaliumphosphat, prim., KH₂PO₄, nach Sörensen
2. Kaliumphosphat, sec., K₂HPO₄
3. d, 1-Alanin, Natriumsalz
4. α-Ketoglutar säure, KGS, Natriumsalz
5. Reduz. Diphosphopyridinnucleotid, DPN-H
6. Milchsäuredehydrogenase, MDH

Herstellung der Lösungen:

I. Phosphat/Alanin (Ph/Alanin)

0,1m Phosphatpuffer pH 7,4; 5,4 · 10⁻² m Alanin

Die im Fläschchen 1 befindliche Substanz mit Aqua bidest. in dem Fläschchen vollständig lösen und ad 100 ml verdünnen.

II. α-Ketoglutar säure (KGS)

0,2m Lösung des Natriumsalzes

Die in Fläschchen 2 befindliche Substanz mit 3ml Aqua bidest. in dem Fläschchen lösen.

III. Reduz. Diphosphopyridinnucleotid (DPN-H)

1,2 · 10⁻² m DPN-H

Die in Fläschchen 3 befindliche Substanz mit 1 ml Aqua bidest. in dem Fläschchen vollständig lösen.

IV. Milchsäuredehydrogenase (MDH)

0,25 mg Enzymprotein im ml

Die in Fläschchen 4 befindliche Substanz unverdünnt verwenden.

Arbeitsweise:

Nur frisches hämolysefreies Serum verwenden!

Bestimmungssatz:

Nacheinander in das Teströhrchen (Reagens-, Zentrifugengläser oder auch Blutentnahmevenülen) pipettieren:

1,82 ml Reaktionsgemisch (I)

0,04 ml DPN-H (III)

0,04 ml MDH (IV)

1,00 ml Serum

durch Umschwenken mischen und in thermokonstantes Wasserbad von 25°C stellen (Brenztraubensäure, Oxalessigsäure und andere Substrate des Serums reagieren mit Serum-eigenen Enzymen und MDH unter DPN-H-Verbrauch ab. Nach der Vorinkubation und Zusatz von KGS läuft nur noch die Transaminase-Reaktion); nach 15 Minuten

0,10 ml KGS (II)

einmischen; Stoppuhr drücken, Inhalt der Teströhrchen in 10 mm-Küvette gießen (steht ein thermokonstant heizbarer Küvettenhalter zur Verfügung, kann direkt in der Küvette gearbeitet werden), 2 - 3 Minuten nach KGS-Zugabe bis zu 10 Minuten lang, (beagl. Meßdauer siehe auch Ausführung auf Seite 37) jede 2. Minute Extinktion bei 340 oder 366 $m\mu$ gegen Reagentien-Leerwert ablesen (bei Messungen mit den Photometern ELKO (Carl Zeiss, Oberkochen) werden Küvetten mit 5 mm Schichtdicke verwendet. In der Berechnung ist das nach der angegebenen Formel erhaltene Resultat daher noch mit 2 zu multiplizieren.). Bei sehr hohen GPT-Aktivitäten genügt eine Meßdauer von 2 - 4 Minuten. Das gemessene ΔE soll nicht größer als 0,300 sein.

Berechnung:

Nach der Definition von WROBLEWSKY und La DUE ist eine Einheit die Transaminasemenge in 1 ml Serum, die bei 25°C im 3 ml-Ansatz die DPN-H-Extinktion bei 340 $m\mu$ in 1 Minute um 0,001 ändert.

Es ist folglich

$$\Delta E_{1 \text{ Min.}}^{340} \cdot 1000 = \text{GPT-Einheiten im Serum}$$

Für die bei 366 m μ erfolgte Messung ist zur Berechnung der GPT-Einheiten nach WROBLEWSKY c.s. gemäß dem Verhältnis der Extinktionskoeffizienten von DPN-H für 340 bzw. 366 m μ mit 1,89 zu multiplizieren.

Somit ist

$$\Delta E_{1 \text{ Min.}}^{340} \cdot 1000 = \Delta E_{1 \text{ Min.}}^{366} \cdot 1890 = \text{SGPT-Einheiten im Serum.}$$

Aus den gemessenen Werten $\Delta E/\text{Min}$ bildet man zweckmäßigerweise den Mittelwert und setzt diesen in der Berechnung ein.

Beispiel:

Normales Serum, 1 ml eingesetzt. Folgende Extinktionen wurden bei 366 m μ gemessen:

vor Zugabe von KGS		0,413	
nach Zugabe von KGS	0. Min.	0,405	$\Delta E = 0,012$
	2. Min.	0,393	$\Delta E = 0,015$
	4. Min.	0,378	$\Delta E = 0,014$
	6. Min.	0,364	$\Delta E = 0,014$
	8. Min.	0,350	$\Delta E = 0,014$
	10. Min.	0,336	
		Mittel	$\Delta E = 0,007/\text{Min.}$

$$0,007 \cdot 1890 = 13,2 \text{ SGPT-Einheiten im Serum.}$$

Das Prinzip des GOT-Tests:

Das Enzym Glutamat-Oxalacetat-Transaminase katalysiert die Gleichgewichtsreaktion



Man mißt die Aktivität der Transaminase bei der von rechts nach links ablaufenden Reaktion durch Messung der zeitlichen Zunahme der entstehenden Oxalessigsäure. Diese wird in der gekoppelten, durch Äpfelsäuredehydrogenase (AeDH) katalysierten "Indikatorreaktion" bestimmt:



Der DPN-H-Verbrauch ist proportional der gebildeten Menge an Oxal-essigsäure und Meßgröße.

Notwendige Reagentien:

1. Kaliumphosphat, prim., KH_2PO_4 , nach Sörensen
2. Kalimphosphat, sec., K_2HPO_4
3. 1 (+)-Asparaginsäure, Natriumsalz
4. α -Ketoglutarsäure, KGS, Natriumsalz
5. Reduz. Diphosphopyridinnucleotid, DPN-H
6. Äpfelsäuredehydrogenase AeDH

Herstellung der Lösungen:

- I. Phosphat/Asparaginsäure (Ph/Asparag) 10^{-2}
 0,1m Phosphatpuffer pH 7,4; $4,2 \cdot 10^{-2}$ m Asparaginsäure
 Die in Fläschchen 1 befindliche Substanz mit Aqua bidest. in dem Fläschchen vollständig lösen und ad 100 ml verdünnen.
 Die Haltbarkeit der Lösung kann durch Zusatz von 0,3 ml Chloroform erhöht werden.
- II. α -Ketoglutarsäure (KGS)
 0,2m Lösung des Natriumsalzes
 Die in Fläschchen 2 befindliche Substanz mit 3 ml Aqua bidest. in dem Fläschchen lösen.
- III. Reduz. Diphosphopyridinnucleotid (DPN-H) 10^{-2}
 $1,2 \cdot 10^{-2}$ m DPN-H
 Die im Fläschchen 3 befindliche Substanz mit 1,5 ml Aqua bidest. in dem Fläschchen vollständig lösen.
- IV. Äpfelsäuredehydrogenase (AeDH)
 0,5 mg Enzymprotein im ml
 Die in Fläschchen 4 befindliche Suspension unverdünnt verwenden.

Arbeitsweise:

Nur frisches hämolysefreies Serum verwenden!

Bestimmungsansatz:

Nacheinander in das Teströhrchen pipettieren:

2,30 ml Reaktionsgemisch (I)

0,05 ml DPN-H (III)

0,05 ml AeDH (IV)

0,50 ml Serum

durch Umschwenken mischen und in thermokonstantes Wasserbad von 25° C stellen; nach 15 Minuten

0,10 ml α -Ketoglutar säure (II)

einmischen. Die Reaktion läuft jetzt. Das Reaktionsgemisch in 10 mm-Küvetten gießen, etwa 1 - 2 Min. nach KGS-Zugabe Stoppuhr drücken und bis zu 10 Minuten lang jede 2. Minute Extinktion bei 340 oder 366 m μ gegen Reagentien=Leerwert ablesen. Bei sehr hohen GOT-Aktivitäten genügt eine kürzere Meßdauer von 2 - 4 Minuten, bzgl. Meßrand siehe auch Ausführung auf Seite 37). Das gemessene ΔE soll nicht größer als 0,030/Min. sein; ggfls. das Serum 1:5 bis 1:10 mit Wasser verdünnen und anschließend mit 5 bzw. 10 multiplizieren. Hierbei ist H₂O statt Serum einzusetzen und gegen eine Küvette mit H₂O zu messen (Blindwertmessung).

Berechnung:

Nach der Definition von La DUE, WROBLEWSKY und CARMEN ist eine Einheit die Transaminasemenge in 1 ml Serum, die bei 25° C im 3 ml-Ansatz die DPN-H-Extinktion bei 340 m μ in 1 Minute um 0,001 ändert.

Es ist folglich bei Einsatz von 0,5 ml Serum

$$\Delta E_{1 \text{ Min}}^{340} \cdot 1000 \cdot 2 = \Delta E_{1 \text{ Min}}^{340} \cdot 2000 = \text{GOT-Einheiten im Serum.}$$

Für die bei 366 m μ erfolgte Messung ist zur Berechnung der GOT-Einheiten nach La DUE, WROBLEWSKY und CARMEN gemäß dem Verhältnis der Extinktionskoeffizienten von DPN-H für 340 bzw. 366 m μ mit 1,89 zu multiplizieren.

Somit ist

$$\Delta E_{1 \text{ Min}}^{340} \cdot 2000 = \Delta E_{1 \text{ Min}}^{366} \cdot 3780 = \text{GOT-Einheiten im Serum.}$$

Aus den gemessenen Werten $\Delta E/\text{Min}$ bildet man zweckmäßigerweise den Mittelwert, von diesem ist der durch evtl. Transaminasespuren im AeDH-Präparat verursachte Mittelwert der Blindwertmessung abziehen.

Beispiel:

Normales Serum, 0,5 ml eingesetzt. Folgende Extinktionen wurden bei 366 m μ gemessen:

vor Zugabe von KGS	0,310	
nach Zugabe von KGS	0. Min. 0,315	$\Delta E = 0,012$
	2. Min. 0,303	$\Delta E = 0,015$
	4. Min. 0,288	$\Delta E = 0,010$
	6. Min. 0,278	$\Delta E = 0,013$
	8. Min. 0,265	$\Delta E = 0,013$
	10. Min. 0,252	$\Delta E = 0,013$
	Mittel	$\Delta E = 0,0063/\text{Min.}$

Mittel der ebenso ausgeführten Blindwertmessung:

$$\Delta E_{BL} = 0,001/\text{Min.}$$

$$\Delta E - E_{BL} = 0,0053$$

$$0,0053 \cdot 3780 = 20 \text{ GOT-Einheiten im Serum.}$$

PRINZIPIELLES ÜBER DIE LEERWERTBESTIMMUNG.

A) Beim SGOT-Test.

Da im AeDH-Präparat Spuren von Transaminase enthalten sind, sollte man zu Beginn jeder Versuchsreihe diese in einem Leerwert bestimmen. Dabei ersetzt man im Bestimmungsansatz das Serum durch 0,5 ml Wasser (ohne AeDH) und mißt gegen eine Küvette mit Wasser, den sogenannten Blindwert. Wenn man dem Leerwert noch 0,02 - 0,05 ml DPN-H zusetzt, kann man die durch Serum bedingte erhebliche Lichtabsorption teilweise eliminieren. Gegen diesen Reagenzienleerwert wird dann alle 2 Minuten abgelesen.

B) Beim SGPT-Test.

Auch hier gilt natürlich, daß gröbere Verunreinigungen im verwendeten MDH-Präparat mit Transaminasen die Bestimmung stören. MDH-Boehringer ist jedoch frei von Transaminase. Trotzdem bestimmen wir auch bei diesem Test zu Beginn jeder Versuchsreihe den Leerwert (mit Wasser statt DPN-H und statt MDH), um die durch das Serum bedingte Lichtabsorption zu eliminieren. Dann wird ebenfalls gegen diesen Leerwert gemessen.

Durch die angeführte Methode wird nun erreicht, daß man den Leerwert in eine gewisse Beziehung zum Testwert bringt. Bei einer Änderung des Leerwertes muß man bei genauem Vorgehen diese von der Änderung des Testwertes abziehen. Die verbleibende Änderung ergibt dann die Gesamtänderung pro Minute.

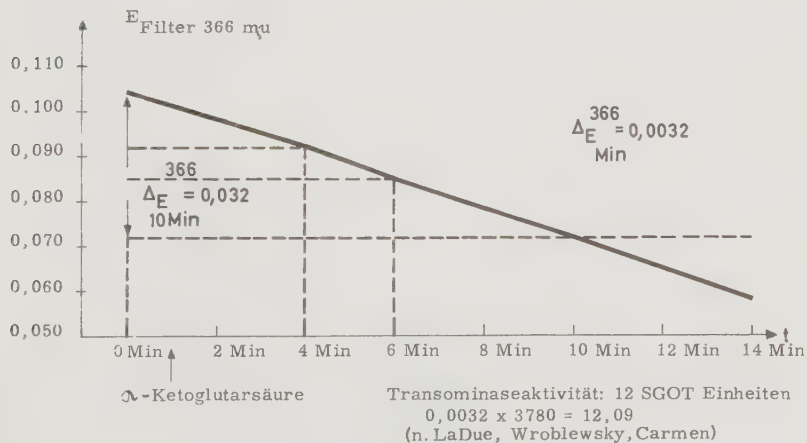
Nachdem wir in unseren Versuchen praktisch niemals eine Änderung des Leerwertes beobachten konnten, haben wir auf die ständige Ausführung desselben verzichtet. Wir halten es jedoch für angezeigt, zu Beginn jeder neuen Versuchsbestimmung eine Anfangsbestimmung des Leerwertes auszuführen.

AUSWERTUNG UNSERER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE BEIM DIABETES MELLITUS.

1. Beim SGOT-Test.

Wir führten bei insgesamt 31 Diabetikern die Bestimmung der SGO-Transaminase durch. Dabei unterschieden wir zwischen dem diätetisch einstellbaren, dem insulinbedürftigen und dem mit Tabletten einstellbaren Diabetes mellitus, mit und ohne diabetische Komplikationen. Die Komplikationen bestanden in der Hauptsache in Retinopathien, Nephropathien und Gangrän. In allen Fällen, wo keine Nebenerkrankungen vorlagen, die bekannterweise eine Aktivitätsänderung verursachen, konnten wir feststellen, daß die Transaminaseaktivität um Werte von 10 - 18 SGOT-Einheiten schwankte und damit im Bereich der Norm lag.

Diagnose: Diabetes mellitus 8.12.58



Wir erhielten bei der graphischen Darstellung des Reaktionsablaufes nahezu lineare Kurven von der oben angegebenen Form.

In diesem Falle, das heißt, beim Vorliegen einer linearen Kurve, ist es gleichgültig, ob wir nach 4, 6 oder 10 Minuten ablesen. Aus Kurve I ist ersichtlich, daß der Extinktionsunterschied zwischen 0 Minuten und 4 Minuten $\Delta E = 0,012$ beträgt. Auf eine Minute $\Delta E = 0,012 : 4 = 0,003$. Errechnet man den Extinktionsunterschied zwischen Minute 0 und Minute 6, dann erhält man den Wert $\Delta E = 0,019$. Auf eine Minute umgerechnet, $\Delta E = 0,019 : 6 = 0,003$.

Beim 10-Minuten-Wert erhält man nach Ablauf von 10 Minuten $\Delta E = 0,03$. Auf eine Minute umgerechnet: $0,003$.

Mit dem Wert 3780 multipliziert, ergibt sich in allen 3 Fällen die Transaminaseaktivität von 12 SGOT-Einheiten.

In dem Absatz 4 unserer Arbeit sind wir auf diese Tatsache noch näher eingegangen.

Bestimmung der SGOT-Transaminase
beim Diabetes mellitus.
(Übersicht über die untersuchten Fälle.)

Diabetes Mellitus (diätetisch einstellbar)	Diabetes mellitus (Insulinbedürftig)	Diabetes mellitus (Mit Tabl. einstellbar)
Mit Komplikationen Retinopathien Nephropathien Gangrän	<u>H.</u> Elfriede: HNr: 3589 Jugendl. Diabetes	<u>S.</u> Maria: HNr: 5112
	<u>B.</u> Maria: HNr: 3296 Präkoma.	
	<u>M.</u> Anna: HNr: 3366 Retinopathie	
	<u>W.</u> Eva Maria: HNr: 4399 Nephropathie	
	<u>Beg.</u> Retinopathie	
	<u>J.</u> Anna: HNr: 5043 Gangrän, Nephropathie, Retinopathie	
	<u>Z.</u> Therese: HNr: 2635 Schwerste Retinopa.	
	<u>W.</u> Narziss: HNr: 3745 Broncediabetes	

Bestimmung der SGOT-Transaminase
beim Diabetes mellitus.
(Übersicht über die untersuchten Fälle.)
Fortsetzung.

Diabetes mellitus (diätetisch einstellbar)	Diabetes mellitus (Insulinbedürftig)	Diabetes mellitus (Mit Tabl. einstellbar)
Ohne Komplikationen	Sch. Amalie: HNr: 3127	K. Franziska: HNr: 5417
	H. Anna: HNr: 3816	H. Maria: HNr: 5521
	G. Maria: HNr: 3719	M. Apolonia: HNr: 5343
	L. Magda: HNr: 3905	Z. Mathilde: HNr: 5454
	G. Franziska: HNr: 4039	R. Franziska: HNr: 5536
	D. Thekla: HNr: 4637	S. Maria: HNr: 5727
	B. Martha: HNr: 4646	
Mit Komplikationen	B. Charlotte: HNr: 5205	H. Lisette: HNr: 5666
	Retinopathie	Retinopathie
	Beg. Nephropathie	(komb. mit Insulin)
	St. Maria: HNr: 4989	
	Retinopathie Nephropathie	

Bestimmung der SGOT-Transaminase
 beim Diabetes mellitus
 (Übersicht über die untersuchten Fälle.)
 Fortsetzung.

Ohne
 Komplikationen

D. Klaus:HNr: 4119	B. Klara:HNr: 5734
B. Gustav:HNr: 5261	F. Katharina:HNr: 5744
	(komb. mit Insulin)
	O. Maria:HNr: 5661
	(komb. mit Insulin)
	A. Josefa:HNr: 5750
	H. Barbara:HNr. 5712

2. Beim SGPT-Test.

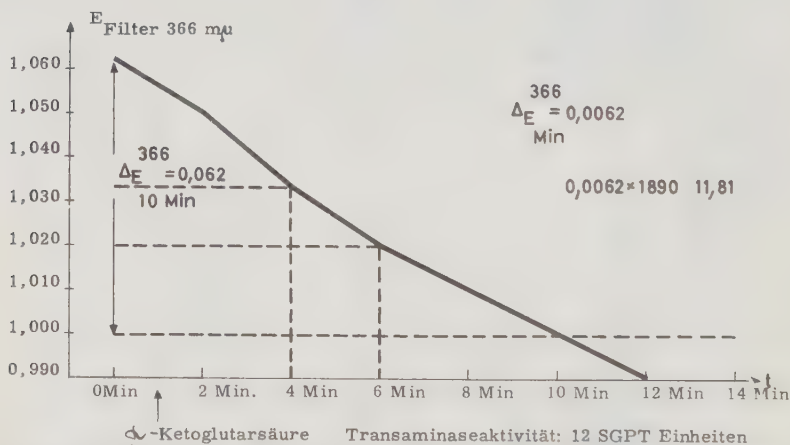
In ähnlicher Weise bestimmten wir bei 32 Diabetikern die SGP-Transaminase und trafen dieselben Unterscheidungen hinsichtlich der verschiedenen Diabetestypen. Auch hier konnten wir feststellen, daß in allen Fällen, bei denen keine Nebenerkrankungen vorlagen, die bekannterweise eine Erhöhung der Transaminaseaktivität verursachen, die Serumaktivität keine Abweichung von der Norm aufwies.

Auch bei einem Vergleich der verschiedenen Typen ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die erhaltenen Werte schwankten auch hier in einem gewissen Bereich zwischen 10 und 18 SGPT-Einheiten.

Bei der graphischen Darstellung ergaben sich nahezu linear abfallende Kurven, mit anderen Worten, der Reaktionsverlauf war gleichmäßig.

II

Ri. Diagnose: Diabetes mellitus



Die Kurve II zeigt einen nicht streng linearen Kurvenverlauf. Bis zu der 4. Minute fällt die Kurve steiler ab als in der Folgezeit, wo sie wieder etwas mehr abflacht.

Würde man nun das steil abfallende Kurvenstück bis zur 4. Minute erfassen, dann ergäbe sich der Wert $\Delta E_{4 \text{ Min.}} = 0,029$. Daraus resultiert der Ein-Minuten-Wert $\Delta E_{\text{Min.}} = 0,0072$. ($0,029 : 4 = 0,0072$).

Mit dem Faktor 1890 multipliziert, ergibt sich die Transaminaseaktivität aufgerundet von 14 SGPT-Einheiten.

Der 6-Minutenwert beträgt $\Delta E_{6 \text{ Min.}} = 0,042$. Umgerechnet auf eine Minute ergibt sich $\Delta E_{\text{Min.}} = 0,007$. Nach Multiplikation mit dem Faktor 1890 erhält man die Transaminaseaktivität von 13 SGPT-Einheiten. Wie aus der Kurve deutlich wird, ergibt sich bei Umrechnung des 10-Minuten-Wertes auf den Minutenwert eine Aktivität von 12 SGPT-Einheiten.

Diese Unterschiede fallen allerdings, wenn es sich um keine bedeutend erhöhten Aktivitäten handelt, nicht ins Gewicht.

Ist die Serumaktivität extrem erhöht, wie es bei der Hepatitis epidemica der Fall ist, dann sind die Unterschiede hinsichtlich der Ablesezeiten allerdings erheblich.

Man kann aus diesen Feststellungen entnehmen, daß bei nicht linearem Kurvenverlauf, der ja nicht immer gegeben ist, die Ablesezeit nicht willkürlich gewählt werden sollte.

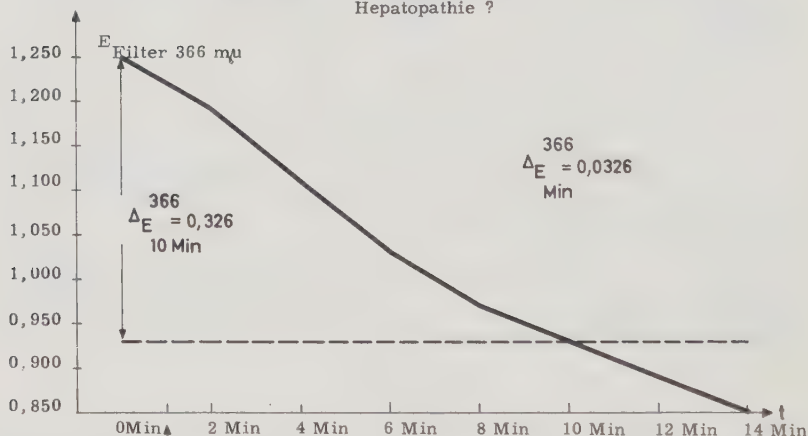
Unter den von uns untersuchten Fällen befanden sich auch Patienten, bei denen auf Grund der angestellten Leberfunktionsprüfungen an einen Leberparenchymschaden, im Sinne etwa einer diabetischen Fettleber gedacht werden mußte. Zwei Patienten wiesen dabei eine signifikante Erhöhung der SGP-Transaminase auf, (61 bzw. 45 SGPT-Einheiten), was durch die unten angeführte Kurve veranschaulicht werden soll.

H: Diagnose: Diabetes mellitus

21.1.59

Neuropathie

Hepatopathie ?



Beachte

Einteilung! α -Ketoglutar säure

Transaminaseaktivität: 61 SGPT Einheiten

$0,0326 \times 1890 = 61,01$

(n. LaDue, Wroblewsky, Carmen)

Bestimmung der SGPT-Transaminase
beim Diabetes mellitus
(Übersicht über die untersuchten Fälle.)

	Diabetes mellitus (diätetisch einstellbar)	Diabetes mellitus (Insulinbedürftig)	Diabetes mellitus (Mit Tabl. einstellbar)
Mit	Sch. Johann: HNr: 4999	W. Narziss: HNr: 3745	
Komplikationen		Broncediabetes	
Retinopathieen		B. Gustav: HNr: 4113	
Nephropathieen		W. Eva Maria: HNr: 4399	
Gangränen		Nephropathie	
		Beg. Retinopathie	
		Sch. Paula: HNr: 4738	
		Retinopathie	
		Urämie	
Ohne	L. Antonie: HNr: 4745	D. Klaus: HNr: 4119	H. Josefa: HNr: 4311
Komplikationen		L. Anton: HNr: 4221	Komb. mit Insulin
		T. Erich: HNr: 4548	G. Josef: HNr: 4735
		D. Johann: HNr: 5016	W. Franziska: HNr: 4969
		H. Helga: HNr: 4076	
		Sch. Luise: HNr: 4086	
		K. Hermine: HNr: 4139	
		M. Hilde: HNr: 4697	
		St. Adelheid: HNr: 4778	

Bestimmung der SGPT-Transaminase
beim Diabetes mellitus
(Übersicht über die untersuchten Fälle.)
Fortsetzung.

Diabetes mellitus (diätetisch einstellbar)	Diabetes mellitus (insulinbedürftig)	Diabetes mellitus (Mit Tabl. einstellbar)
Mit Komplikationen Retinopathien Nephropathien Gangrän	H. Anna:HNr: 4860 Nephropathie Retinopathie B. Anna:HNr: 4847 Retinopathie Q. Anna:HNr: 4488 Retinopathie S. Maria:HNr: 4989 Nephropathie R. Anna:HNr: 4979	Z. Anna:HNr: 4710 Schwere Retinopathie
Ohne Komplikationen	K. Katharine:HNr:4736 Präkomma H. Karin:HNr: 4851 M. Georg:HNr: 4859 T. Richard:HNr: 4734 F. Horst:HNr: 4530	W. Anna:HNr: 4758 B. Maria:HNr: 5030

SGO-TRANSAMINASE BEIM MYOCARDINFARKT

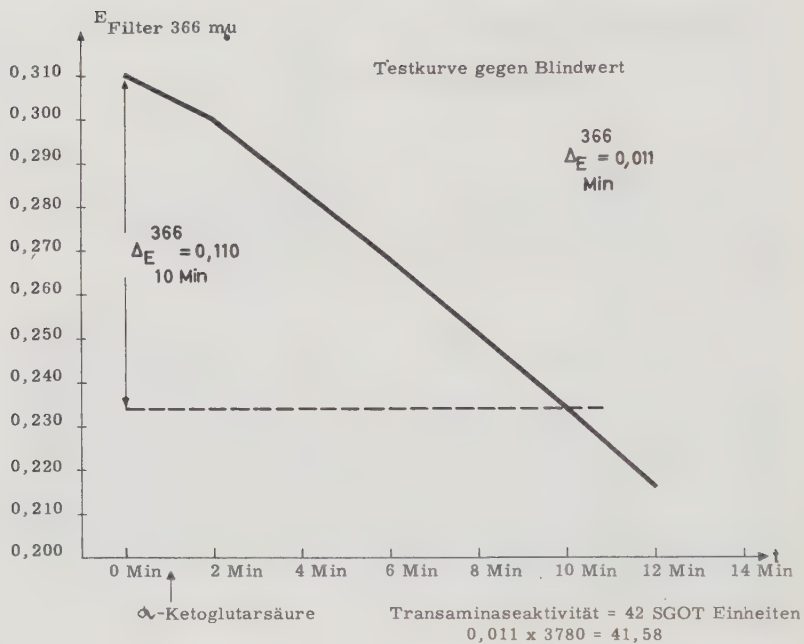
(Zur Prüfung der Methode)

Unter den von uns untersuchten Krankheitsbildern befanden sich auch 4 Patienten mit Myocardinfarkten. Wir führten bei ihnen die Bestimmung der SGO-Transaminase durch und konnten dabei durchwegs erhöhte bis stark erhöhte Werte bestätigen.

Bei dem Patienten R. mit einem ausgedehnten Hinterwandinfarkt führten wir Verlaufskontrollen an verschiedenen aufeinanderfolgenden Tagen durch. Wir konnten dabei feststellen, daß die Transaminaseaktivität in den ersten drei Tagen sehr rasch und in den anschließenden Tagen bedeutend langsamer abfällt. Die im folgenden angegebenen Kurven sollen das Geschehen etwas veranschaulichen.

Die SGP-Transaminase erfuhr auch bei unseren Versuchen keine Erhöhung der Aktivität beim Myocardinfarkt. Wir konnten diese Tatsache bei 3 Patienten feststellen.

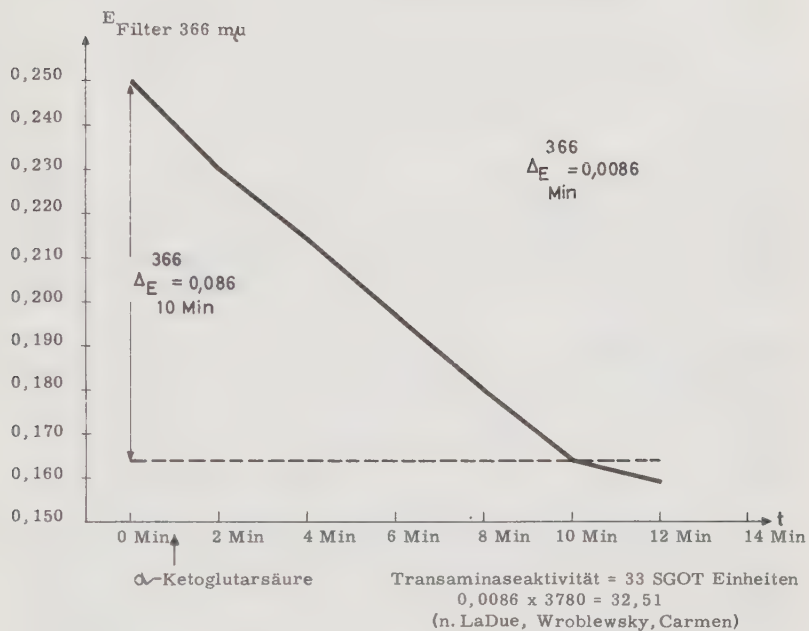
R: Hinterwandinfarkt 17. 11. 58



Ri

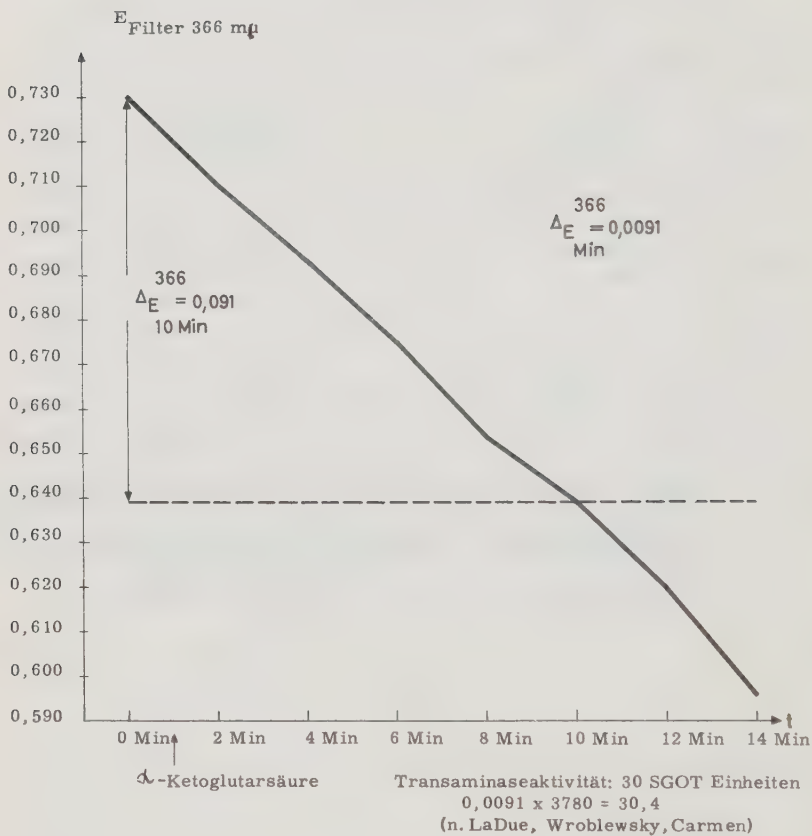
Diagnose: Hinterwandinfarkt

18.11.58



R:

Diagnose: Hinterwandinfarkt 19.11.58



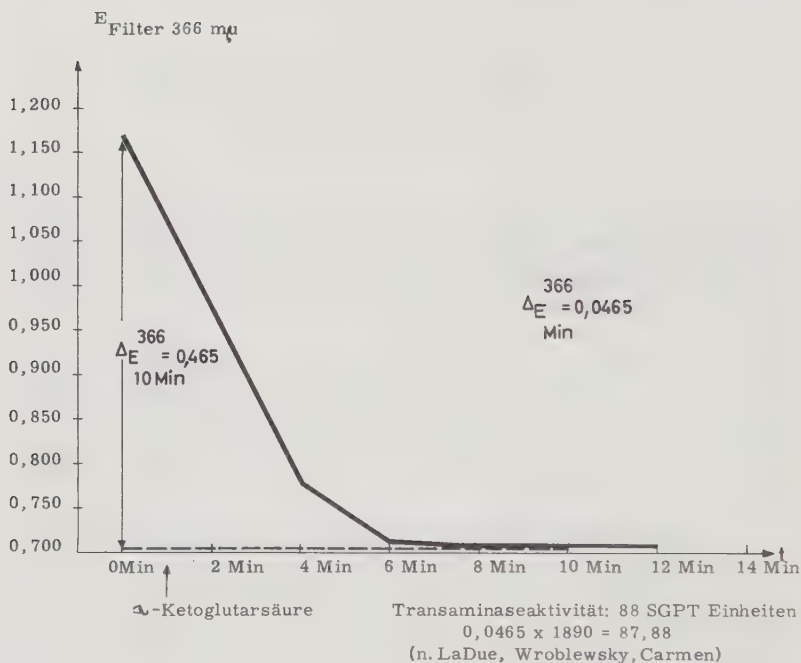
GPT-TRANSAMINASE BEIM IKTERUS

(Zur Prüfung der Methode)

Bei der Hepatitis epidemica konnten wir in unseren Versuchsreihen die bereits bekannte starke Erhöhung der SGP-Transaminaseaktivität bestätigen, wogegen die SGO-Transaminase im Bereich der Norm oder nur unwesentlich erhöht war.

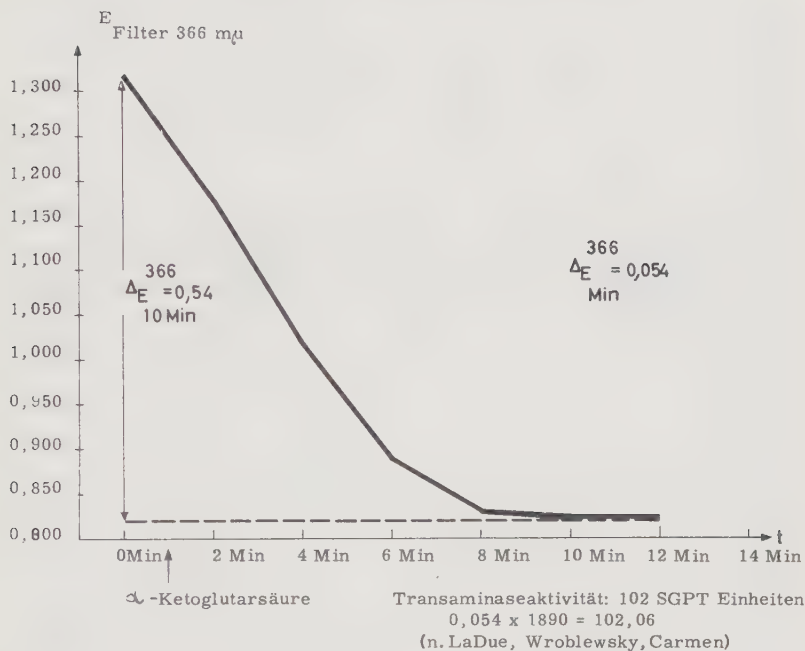
Bei dem Patienten DR.W. führten wir an drei aufeinanderfolgenden Tagen Verlaufskontrollen durch und erhielten dabei unterschiedliche Ergebnisse. (siehe Kurven I, II, III) Ungefähr 3 Wochen nach Krankheitsbeginn hatte sich der Serum-Transaminasespiegel normalisiert. (siehe Kurve IV)

Zwei Patienten mit deutlichem Hautikterus bei Cholangitis bzw. Cholelithiasis wiesen ebenfalls eine ganz bedeutende Erhöhung der SGP-Transaminaseaktivität auf. Dagegen konnten wir, wie auch von anderen Untersuchern beschrieben wurde, keine Erhöhung der GPT-Transaminaseaktivität bei der Leberzirrhose feststellen.

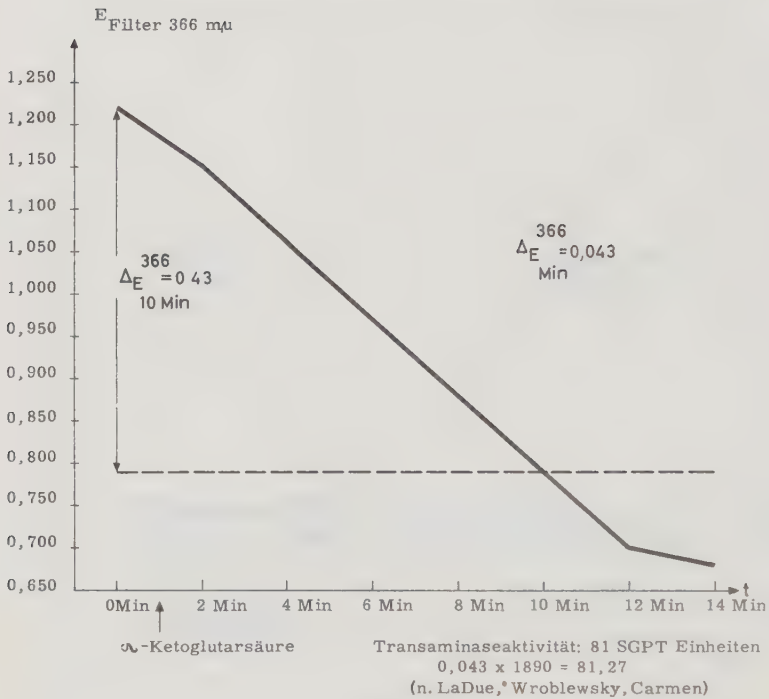


Dr. W.:

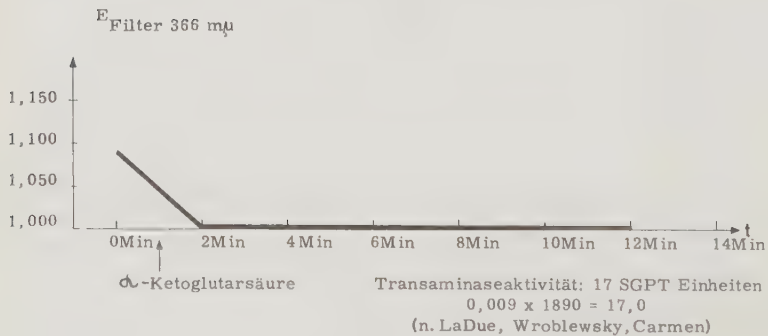
Diagnose: Hepatitis epidemica 23.1.59



Dr. W.: Diagnose: Hepatitis epidemica 28.1.59

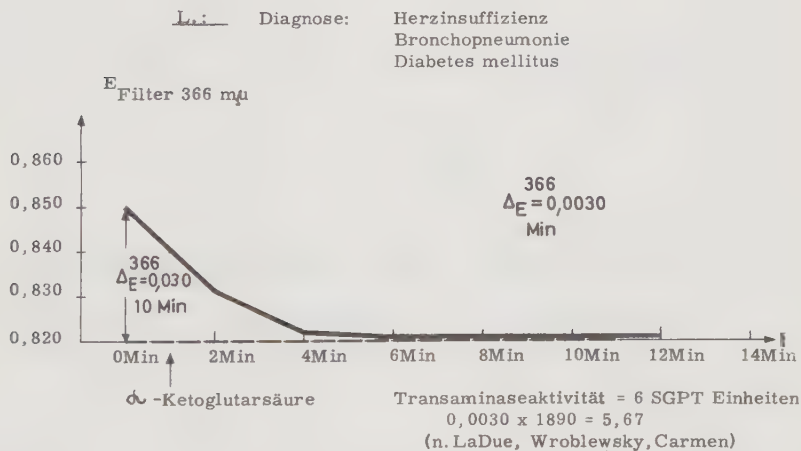


Dr. W.: Diagnose: Hepatitis epidemica



THEORETISCHE ERWÄGUNGEN ÜBER DEN REAKTIONSABLAUF

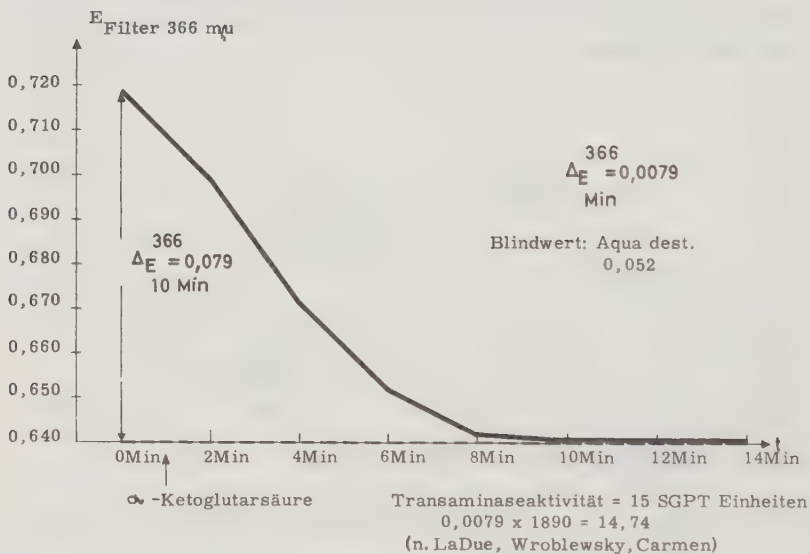
Bei einem Vergleich der im Bereich des normalen liegenden Werte fiel uns auf, daß bei den Versuchsansätzen die Reaktionsabläufe zum Teil von sehr verschiedener Dauer waren. Aus der Kurve I ist zum Beispiel zu ersehen, daß die Reaktion bereits nach 6 Minuten vollständig abgelaufen war.



Aus Kurve II ist unschwer zu ersehen, daß der Reaktionsablauf/Stde erst nach 10 Minuten vollständig beendet ist

Pr: Diagnose: Diabetes mellitus

16.12.58

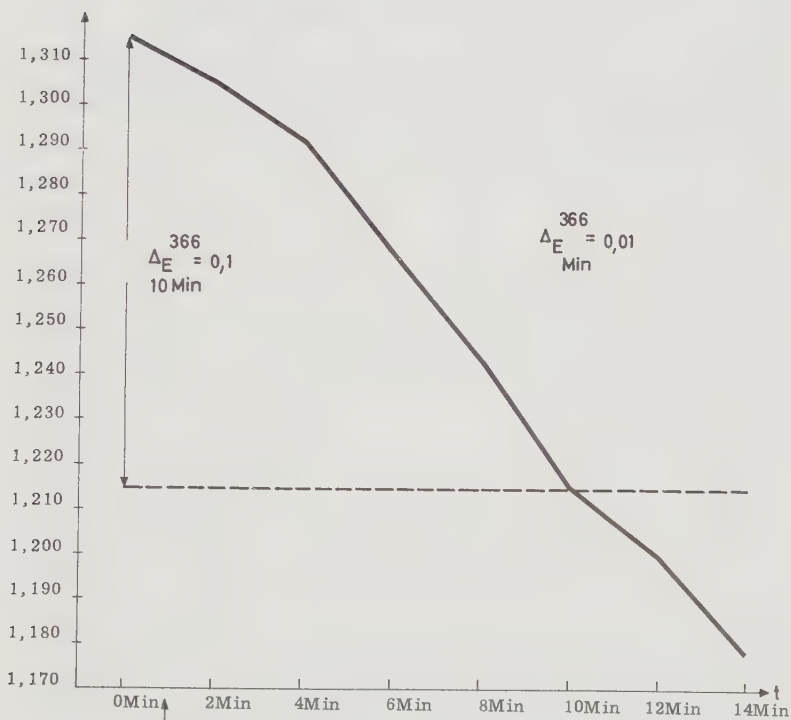


Die Kurve III zeigt, daß die Reaktion auch nach 14 Minuten noch nicht zum Stillstand gekommen ist. In diesen Fällen war, wie von uns festgestellt werden konnte, der Reaktionsverlauf zum Teil erst nach 20, 25 und 30 Minuten vollständig beendet. Wir konnten dies durch erneuten Zusatz von α -Ketoglutarat beweisen. Dabei trat keine Änderung des Extinktionswertes mehr ein.

Qu:

Diagnose: Diabetes mellitus

21. 1. 59

E_{Filter 366 m μ}  α -KetoglutaratTransaminaseaktivität : 19 SGPT Einheiten
 $0,01 \times 1890 = 18,90$

(n. LaDue, Wroblewsky, Carmen)

Aus den angeführten drei Kurven ergibt sich die Tatsache, daß man vollständig unterschiedliche Ergebnisse erhält, je nachdem, ob wir von 10 Minuten willkürlich zugrundegelegter Reaktionsdauer auf die Reaktionsgeschwindigkeit pro Minute schließen oder ob wir die effektive Reaktionsdauer von im ersten Fall 6 Minuten, im zweiten Fall 10 Minuten, im dritten Fall 14 Minuten zu Grunde legen und dann auf die Geschwindigkeit pro Minute umrechnen. Besonders auffallend in dieser Hinsicht war die Kurve IV des Patienten Dr. W. In diesem Fall beträgt die Extinktionsänderung pro Minute $\Delta_E = 0,045$, wenn man die Reaktionsdauer 2 Minuten zugrundelegt. Sie beträgt $0,009 = \Delta_E$, wenn man 10 Minuten Meßdauer annimmt.

Wir möchten abschließend zur Diskussion stellen, ob Grenzwerte überhaupt vergleichbar sind, wenn man sich nicht vorher prinzipiell über diese Frage einigt.

GRUNDSÄTZLICHE THEORETISCHE ERWÄGUNGEN

Während unserer Versuchsreihen erhoben sich verschiedene Fragen, deren Klärung unserer Meinung nach zur Ausschaltung von Fehlerquellen von Wichtigkeit ist.

1. Nach der 15 Minuten dauernden Inkubation im thermokonstanten Wasserbad von 25°C wird das Reaktionsgemisch in eine Küvette umgefüllt. Im Spektralphotometer werden dann 10 Minuten lang die Extinktionswerte abgelesen. Bei diesem Vorgang wird sich zwangsläufig die Temperatur des Reaktionsgemisches mehr oder weniger stark ändern. Der Grad der Änderung ist dann natürlich von der Zimmertemperatur abhängig. Es erhebt sich nun die Frage, inwieweit die an der Reaktion teilnehmenden Fermente und Substrate durch diese Temperaturschwankung beeinflusst werden.

2. Auf dem Gebiete der Fermentchemie ist die Tatsache bekannt, daß durch das Vorhandensein von Inhibitoren ein Ferment in seiner Aktivität gehemmt werden kann. In diesem Falle ist das Ferment natürlich nicht voll aktiv. Die gefundenen Werte können dann je nach der Menge des vorhandenen Substrates fehlerhaft, also zu nieder sein.

Man müßte nun vergleichende Untersuchungen anstellen und mit Hilfe eines Aktivators prüfen, ob das Ferment in jedem Falle voll aktiv war. Als Aktivator käme z.B. Magnesiumsulfat oder Pyridoxal in Betracht.

3. Die dritte mögliche Fehlerquelle liegt unserer Ansicht nach darin, ob man auch beim acidotischen Diabetiker das pH von 7,4 konstant einhalten kann. Unserer Meinung nach kommt es beim Vorhandensein von sauren Stoffwechselprodukten, z.B. beim acidotischen Koma, zu einer Änderung des pH-Wertes des Phosphatpuffers. In diesem Falle wäre selbstverständlich auch die Genauigkeit des Ergebnisses beeinträchtigt. Untersuchungen in dieser Richtung sind aber noch nicht abgeschlossen.

ZUSAMMENFASSUNG

- I. Es wurde bei insgesamt 31 Fällen von Diabetes mellitus die Aktivität der Serum-Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase bestimmt. Wir unterschieden dabei zwischen dem diätetisch einstellbaren, dem insulinbedürftigen und dem mit Tabletten kompensierbaren Diabetes mellitus, der mit bzw. ohne diabetische Komplikationen einherging. Es lag uns dabei an der Feststellung, ob irgendwelche Zusammenhänge zwischen der Störung des Kohlehydratstoffwechsels und dem Serumtransaminasespiegel bestehen. Wir konnten in keinem Fall eine Erhöhung der Aktivität der SGO-Transaminase feststellen. Beim Vorliegen von Nebenerkrankungen, die eine Erhöhung des Transaminasespiegels verursachen, konnten auch wir dies in unseren Versuchen feststellen.
- II. Weiterhin bestimmten wir bei 32 Fällen von Diabetes mellitus die Aktivität der SGP-Transaminase (Serum-Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase) und trafen hinsichtlich der Einstellbarkeit und Art des Diabetes die in Absatz I beschriebene Einteilung. Auch bei diesen Versuchen konnten wir keine Erhöhung der Transaminaseaktivität finden. Um die Methode zu prüfen und zu Fragen der Fermentbestimmungen im Rahmen der klinischen Diagnostik Stellung nehmen zu können, wurden im folgenden die (in III. und IV.) angegebenen Untersuchungen durchgeführt.
- III. Da sich in unserem Krankengut immer wieder Patienten mit Myocardinfarkten befanden, führten wir bei diesen Fällen routinemäßig die Bestimmung der SGO-Transaminase durch. Dabei konnten wir die bereits bekannte Tatsache bestätigen, daß dieses Ferment beim Infarkt stark vermehrt ist und in den ersten drei Tagen rasch, in den folgenden etwas langsamer zur Norm abfällt.

- IV. Bei verschiedenen Fällen von Hepatitis epidemica bestimmten wir an unserer Klinik die Aktivität der SGP-Transaminase. Auch in allen diesen Fällen konnten wir die bereits bekannte Tatsache bestätigen, daß der Transaminasespiegel dabei stark erhöht ist. In zwei von uns untersuchten Fällen von Ikterus bei Cholangitis bzw. Cholelithiasis war die Transaminaseaktivität weniger eklatant erhöht. Bei der Lebercirrhose fanden wir nur normale Transaminasewerte.
- V. Bei unseren Versuchen machten wir die Feststellung, daß die einzelnen Reaktionsabläufe verschieden schnell vonstatten gingen. Wir erhielten nun insofern verschiedene Werte, je nachdem wir auf die bei Beendigung der Reaktion gemessene Zeit bezogen (also in einem Fall 4 Minuten, im anderen 6 bzw. 15 - 20 Minuten) oder uns auf 10 Minuten (wie es bei unseren Bestimmungen geschah) Reaktionsdauer definitiv festlegten. In letzterem Falle ließen wir dann allerdings die Tatsache unberücksichtigt, daß manche Reaktionen auch nach 20 Minuten noch nicht abgelaufen waren.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Benstz, W.: Therapie des Monats 1958 Nr. 4
Ärztliche Praxis 1957 Nr. 27
2. Biochemica "Boehringer":
C.F.Boehringer u. Söhne GMBH
3. Göggel, K.H.: Medizinische Klinik 1958 Nr. 21 - 23
4. Gsell, O.: Münchener Medizinische Wochenschrift
1958, 31
5. Junker, F.: Therapie des Monats 1957 Nr. 1
6. Pfizer, Chas.: Spektrum Heft 1, III. Jahrgang

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor
Dr. Dr. Felix STEIGERWALDT für die Über-
lassung des Themas vielmals danken.

L E B E N S L A U F

Am 16.11.1932 wurde ich, Rudolf Krautwurst, als Sohn des Volksschullehrers Max Krautwurst und seiner Ehefrau Anna geb. Völkel in Leobschütz O/S geboren. Ich bin Angehöriger der römisch-katholischen Konfession. Im Herbst 1939 trat ich in die Volksschule in Leobschütz ein, die ich vier Jahre lang besuchte. Im Anschluß daran besuchte ich nach bestandener Aufnahmeprüfung die Staatliche Oberschule in Leobschütz bis zum 16. März 1945. Zu diesem Zeitpunkt mußten wir durch die Kriegseignisse bedingt unsere Heimat verlassen und kamen auf Umwegen nach Niederbayern. Hier fand meine Schulausbildung ihren Fortgang. Bis zur 4. Klasse besuchte ich die 6-klassige Oberschule in Simbacha/Inn. Von der 5. Klasse an befand ich mich dann an der Städt. Oberrealschule in Passau. Hier legte ich im Juli 1952 meine Reifeprüfung ab.

Im Herbst des gleichen Jahres begann ich mein medizinisches Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Das vorklinische Studium fand dort im Herbst 1955 mit dem Physikum seinen Abschluß. Unmittelbar im Anschluß daran begann ich den klinischen Studienabschnitt an der gleichen Universität. Im Sommer des Jahres 1958 legte ich vor dem Prüfungsausschuß in München mein Medizinisches Staatsexamen ab.

Von diesem Zeitpunkt an begann meine Ausbildung als Medizinalassistent an der II. Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses am Biederstein, wo ich bis zum 30. Oktober 1958 beschäftigt war. Am 1. November des gleichen Jahres wechselte ich auf die Stoffwechselabteilung über, um dort meine Doktorarbeit zu beginnen. Im Sommer d.J. hoffe ich, meine Promotion zu erlangen.

Ab 15.5.1959 bin ich zwecks Ableistung meiner Chirurgischen Ausbildungszeit am Elisabethkrankenhaus in Trier beschäftigt.

